



**University of  
Zurich**<sup>UZH</sup>

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2011

---

## Varianten von Harnstoffzyklusstörungen

Häberle, J

**Abstract:** Harnstoffzyklusstörungen gehören, wie die meisten Stoffwechselkrankheiten, mit einer Häufigkeit von weniger als 1:2000 Einwohner zu den seltenen Krankheiten ("orphan diseases"). Oft besteht noch der Eindruck, diese seien nicht nur selten, sondern würden zudem lediglich Neugeborene betreffen und seien deshalb v.a. Domäne der Neonatologie. Diese Einschätzung ist nicht nur falsch, sondern auch gefährlich, denn sie verzögert die rechtzeitige Einleitung von erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Aus diesem Grund widmet sich der vorliegende Beitrag exemplarisch den Varianten von Harnstoffzyklusstörungen, verweist aber auch darauf, dass die meisten Stoffwechselkrankheiten als ein Kontinuum von asymptomatischen biochemischen Phänotypen über milde Verlaufsformen bis zu den klassischen Präsentationen zu verstehen sind

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00112-011-2444-0>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156227>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Häberle, J (2011). Varianten von Harnstoffzyklusstörungen. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159(9):834-841.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00112-011-2444-0>

## Redaktion

G.F. Hoffmann, Heidelberg  
 F. Zepp, Mainz

J. Häberle

Abteilung Stoffwechsel, Kinderspital Zürich

# Varianten von Harnstoffzyklusstörungen

**Harnstoffzyklusstörungen sind aufgrund ihrer Seltenheit „orphan diseases“. In den vergangenen Jahren wird zunehmend deutlich, dass die Mehrzahl der Patienten nicht von einem klassischen Verlauf mit Beginn im Neugeborenenalter betroffen ist, sondern sich die Erkrankung variabel zu jedem Lebenszeitpunkt präsentiert. Somit sollten Harnstoffzyklusstörungen, wie die meisten Stoffwechselkrankheiten, als ein Kontinuum verstanden werden. Dessen Kenntnis ist nicht nur für Neonatologen, sondern für Pädiater generell, aber auch für Geburtshelfer, Neurologen und Psychiater von Bedeutung.**

## Definitionen und Krankheitsbilder

Der Harnstoffzyklus wurde 1912 vom Freiburger Physiologen Hans Krebs und seinem Mitarbeiter Kurt Henseleit beschrieben [14], ein Synonym lautet daher Krebs-Henseleit-Zyklus. Aus dieser Arbeit stammt auch die heute weiter gebräuchliche Bezeichnung *Harnstoffzyklus*; namensgebend ist das Produkt, nicht die physiologischen Hauptaufgaben des Zyklus [14].

Im Jahr 1962 wurde erstmals eine Störung des Harnstoffzyklus berichtet [22]. Es folgten, einschließlich der jüngsten Beschreibung der Zitruillinämie Typ 2 im Jahr 1999 [13], weitere 7 definierte Krankheitsbilder ([5], **Tab. 1**).

Harnstoffzyklusstörungen („urea cycle disorders“: UCD) gehören zu den seltenen angeborenen Stoffwechselstörungen.

— Die kumulative Häufigkeit von UCD wird auf 1:8000 geschätzt [5, 6].

Es gibt weltweit keine zuverlässigen epidemiologischen Daten für diese Krankheits-

gruppe. UCD beruhen auf Defekten entweder in 1 der 6 am Harnstoffzyklus beteiligten Enzyme oder in einem der beiden erforderlichen Transporter. Sie werden autosomal-rezessiv vererbt, lediglich der häufigste Defekt, der Ornithintranscarbamylase(OTC)-Mangel, ist X-chromosomal kodiert.

## Physiologie und Biochemie

Der vollständige Harnstoffzyklus existiert lediglich in der Leber. Aber auch dort ist er nur in einem kleinen Kompartiment, den periportal Hepatozyten, vorhanden. Er ist sowohl in Mitochondrien als auch im Zytosol lokalisiert.

Unverzichtbar für die Funktion des ersten Enzyms des Harnstoffzyklus, der CPS1 (Carbamoylphosphatsynthetase 1), ist die Aktivierung durch das Produkt der NAGS (N-Azetyl-Glutamat-Synthase), N-Azetyl-Glutamat. Das Produkt der Reaktion der OTC (Ornithintranscarbamylase), Zitruillin, wird aktiv aus dem Mitochondrium

transportiert und mit Aspartat im Zytosol zu Argininosukzinat kondensiert. In 2 weiteren enzymatischen Schritten entstehen schließlich Harnstoff und Ornithin. Während Ersterer renal eliminiert wird, steht Ornithin dem Harnstoffzyklus weiter zur Verfügung und wird aktiv in das Mitochondrium transportiert (**Abb. 1**).

In der Leber erfüllt der Harnstoffzyklus v. a. 2 Aufgaben:

- Ammoniakentgiftung und
- Argininbiosynthese

**Entgiftung von überschüssigem Stickstoff (Entgiftung von Ammoniak).** Im ersten Schritt des Harnstoffzyklus entsteht aus Ammoniak und Bikarbonat Carbamoylphosphat. Mit dieser Reaktion wird ein erstes Stickstoffmolekül in Form von Ammoniak sowie im folgenden Schritt ein weiteres Stickstoffmolekül durch Aspartat in den Harnstoffzyklus eingeschleust. Schließlich entsteht Arginin, ein Träger von 4 Stickstoffmolekülen, von denen 2 durch die Ausscheidung von Harnstoff

**Tab. 1 Einzelne Harnstoffzyklusstörungen**

Krankheit	Name des Enzyms/Transporters	Gen	Genort	OMIM-Nummer
NAGS-Mangel	N-Azetyl-Glutamat-Synthase	NAGS	17q21.31	237310
CPS1-Mangel	Carbamoylphosphatsynthetase 1	CPS1	2p35	237300
OTC-Mangel	Ornithintranscarbamylase	OTC	Xp21.1	311250
ASS-Mangel bzw. Zitruillinämie Typ 1 bzw. klassische Zitruillinämie	Argininosukzinatsynthetase	ASS1	9q34.1	215700
ASL-Mangel bzw. Arginin-bernsteinsäurekrankheit	Argininosukzinatlyase	ASL	7cen-q11.2	207900
ARG1-Mangel bzw. Hyperargininämie	Arginase 1	ARG1	6q23	207800
HHH-Syndrom bzw. Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homozitruillinurie-Syndrom	Mitochondrialer Ornithintransporter (ORNT1)	SLC25A15	13q14	238970
Zitruillinämie Typ 2	Citrin: Aspartat-Glutamat-Transporter	SLC25A13	7q21.3	603471 605814

OMIM „Online Mendelian Inheritance in Man“ (**Infobox 1**)

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 2 Diagnostik der Harnstoffzyklusdefekte**

Krankheit	Charakteristische Metaboliten	Diagnosesicherung durch:
NAGS-Mangel	Zitrullin im Plasma sowie Orotsäure im Urin erniedrigt	Genetik oder Enzymatik (Leber)
CPS1-Mangel	Zitrullin im Plasma sowie Orotsäure im Urin erniedrigt	Genetik oder Enzymatik (Leber)
OTC-Mangel	Zitrullin im Plasma erniedrigt, Orotsäure im Urin erhöht	Genetik oder Enzymatik (Leber)
Zitrullinämie Typ 1	Zitrullin im Plasma erhöht	Nachweis eines deutlich erhöhten Plasmazitrullinwerts, Genetik
Argininbernsteinsäurekrankheit	Argininbernsteinsäure in Plasma oder Urin	Nachweis von Argininbernsteinsäure in Plasma oder Urin
Hyperargininämie	Arginin im Plasma erhöht	Enzymatik (Erythrozyten) oder Genetik
HHH-Syndrom	Homozytrullin im Urin	Enzymatik (Fibroblasten) oder Genetik
Zitrullinämie Typ 2	Zitrullin, Arginin, Methionin, Lysin, Threonin und Tyrosin im Plasma erhöht	Genetik

CPS1 Carbamoylphosphatsynthetase 1, HHH Hyperornithinämie Hyperammonämie Homozytrullinurie, NAGS N-Azetyl-Glutamat-Synthase, OTC Ornithintranscarbamylase

verloren gehen und dadurch die erste und wichtigste Funktion des Harnstoffzyklus begründen.

### Herstellung der Aminosäure Arginin.

Durch den Harnstoffzyklus ist Arginin eine nichtessenzielle Aminosäure. Ist dieser defekt, wird die Zufuhr von Arginin essenziell.

Neben den genannten beiden Hauptfunktionen ist der Harnstoffzyklus an der pH-Homöostase beteiligt, denn Ammoniak wird unter Verbrauch von Bikarbonat verstoffwechselt. Allerdings spielt dies quantitativ keine wesentliche Rolle.

Einzelne Enzyme des Harnstoffzyklus sind auch in weiteren Organen vorhanden, z. B. in Dünndarm, Niere oder Gehirn, erfüllen dort jedoch andere Aufgaben. So dienen die Enzyme NAGS, CPS1 und OTC im Dünndarm zur endogenen Herstellung der Aminosäure Zitrullin. Entsprechend ist bei Verlust von Dünndarmanteilen, z. B. bei Kurzdarmsyndrom, die Plasmakonzentration von Zitrullin deutlich erniedrigt.

### Diagnostik

Das klinische Bild allein erlaubt nur bei positiver Familienanamnese die Diagnosestellung eines UCD. Ansonsten wird die Diagnose einzelner Defekte (Zitrullinä-

mie Typ 1, Argininbernsteinsäurekrankheit und manchmal OTC-Mangel) durch den Nachweis des typischen Metaboliten gesichert.

— In der Regel sind entweder enzymatische oder molekulargenetische Untersuchungen notwendig [16].

■ Tab. 2 gibt einen Überblick über die Möglichkeiten der Diagnosesicherung von Harnstoffzyklusdefekten.

### Therapie

Ziel ist die Aufrechterhaltung einer anabolen Stoffwechsellaage und damit die Vermeidung von endogenem Eiweißabbau (Eiweißkatabolismus). Dies erfordert eine ausreichende Energiezufuhr.

UCD werden je nach ihrer Ausprägung durch eine Kombination aus eiweißarmer, ausreichend energiereicher Diät, Ersatz von essenziellen Aminosäuren, Vitaminen und Spurenelementen sowie durch Medikamente behandelt [6, 7]. Der Bedarf an Supplementierung von essenziellen Aminosäuren, Vitaminen und Spurenelementen hängt vom Ausmaß der Eiweißbeschränkung ab und muss individuell ermittelt werden. Für die Entgiftung von überschüssigem Stickstoff werden sog. „nitrogen-scavengers“ verwendet: Natriumbenzoat bzw. Natriumphenylobutyrat binden an Glyzin bzw. Glutamin und führen durch renale Ausschei-

dung zu einem Verlust an Stickstoff [2, 7]. Zusätzlich verbessert die Gabe von Arginin die Restfunktion des Zyklus.

### Prognose

Sie hängt von der Art des Defekts, dem Zeitpunkt der Erstmanifestation, dem Ausmaß der Stoffwechselentgleisung, der Häufigkeit von wiederkehrenden Entgleisungen und hauptsächlich von der Dauer eines Stoffwechselkomas ab [18, 20]. Ungünstige prognostische Faktoren sind per se Defekte der CPS1 und (bei Jungen) der OTC sowie ein lang dauerndes Koma bei Erstmanifestation.

### Die Aufmerksamkeit des betreuenden Teams ist prognostisch entscheidend

Die Aufmerksamkeit des betreuenden medizinischen Teams ist entscheidend für den frühzeitigen Beginn einer spezifischen Behandlung und für die Prognose eines Patienten ausschlaggebend [1, 19, 27].

### Klassische Harnstoffzyklusstörungen

Sie führen in der Regel bereits in den ersten Lebenstagen zu Stoffwechselentgleisungen. Nach unauffälliger Schwangerschaft kommt es zu einer raschen, dramatischen Verschlechterung des klinischen Zustands mit Trinkverweigerung, Erbrechen und zunehmender Schläfrigkeit [5, 16, 26]. Häufig besteht in dieser Phase der Verdacht auf eine bakterielle Sepsis; der Verzicht auf Untersuchungen in Richtung angeborener Stoffwechselstörungen in dieser Situation trägt zur schlechten Prognose bei. Ohne Behandlung verschlechtert sich der Gesundheitszustand rasch bis zum Tod.

Ursache des oft fulminanten Verlaufs ist die hyperammonämische Stoffwechselentgleisung im Rahmen der postpartalen Katabolie. Innerhalb von 24 h kann der Plasmaammoniakwert auf  $>1000 \mu\text{mol/l}$  (Norm für Neugeborene  $50\text{--}150 \mu\text{mol/l}$ ) ansteigen.

Die wichtigsten differenzialdiagnostischen Überlegungen sind:

— In der Regel besteht bei bakterieller Sepsis eine metabolische Azidose; bei UCD liegt oft eine respiratorische Al-

#### Infobox 1 Internetlink

— OMIM: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

kalose vor. Daraus folgt: Kranke Neugeborene mit respiratorischer Alkalose („die Blutgasanalyse passt nicht zu einer Sepsis“) sind hochverdächtig für eine Harnstoffzyklusstörung.

- Generell soll bei kranken Neugeborenen ein Urinstatus erhoben werden, um eine Ketose, die auf eine angeborene Stoffwechselstörung hinweisen kann, zu identifizieren.
- Bei Neugeborenen mit Verdacht auf Sepsis soll großzügig eine Plasmaammoniakmessung erfolgen. Bei diagnostischer Unsicherheit und Fehlen von Risikofaktoren für eine Sepsis sollte diese stets durchgeführt werden.

## Varianten von Harnstoffzyklusstörungen

Für sämtliche UCD sind variante Verläufe beschrieben [12, 15, 24, 25, 27]: Patienten mit später Manifestation („late-onset“), mildem Verlauf, lediglich biochemischem Phänotyp oder ungewöhnlichen Symptomen. Somit wird auch für UCD das klinische Spektrum am ehesten im Sinne eines Kontinuums beschrieben und nicht im Sinne von Kategorien. Auch die Symptomatik von Varianten der UCD kann sehr variabel sein, wie **Tab. 3** zeigt.

In einigen Ländern wurde bzw. wird ein Neugeborenencreening auf einzelne UCD durchgeführt. Aus den damit gewonnenen Erfahrungen wurde ersichtlich, dass dabei Kinder mit überwiegend biochemischem Phänotyp identifiziert werden, bei denen die Krankheitsrelevanz der Störung unklar ist.

### Fall 1

Es handelt sich um das erste Kind (C., weiblich) gesunder Eltern aus der Türkei, die Eltern sind Cousin und Cousine ersten Grades. Schwangerschaft und erste Lebensstage waren unauffällig. Am 3. Lebenstag hatte die Mutter Mühe, die Patientin zu stillen, weil sie fast ständig schlief. Das Kind wurde in die Kinderklinik aufgenommen. Bei fortbestehender Trinkverweigerung und zunehmender Schläfrigkeit wurden eine Sepsisabklärung und eine Infusions- und Antibiotikatherapie veranlasst. Nach diesen Maßnahmen besserten sich klinisches Bild und Vigilanz des Kindes. Als am Folgetag Kulturen von

Blut, Liquor und Urin steril und die laborchemischen Entzündungszeichen unauffällig blieben, wurde eine qualitative Analyse der Urinamino-säuren durchgeführt, weil dies in der Klinik die *Stoffwechsel-screeningmethode* der ersten Wahl ist. Sie ergab eine vermehrte Ausscheidung von Argininbernsteinsäure, weitere Untersuchungen bestätigten die Diagnose einer Argininbernsteinsäurekrankheit.

Unter eiweißarmer Diät und Medikation mit L-Arginin normalisierten sich die Profile der Aminosäuren bis auf eine konstant nachweisbare Erhöhung von Argininbernsteinsäure. Im weiteren Verlauf wurde die Diät schrittweise gelockert, 1 Jahr nach der Manifestation wurde die Arginitherapie beendet.

Im Alter von 10 Jahren ist das Mädchen neurologisch normal entwickelt und ernährt sich vegetarisch. Erneute Stoffwechselentgleisungen traten nicht auf, einmalig bestand eine asymptomatische Hyperammonämie (120 µmol/l) im Rahmen einer Varizelleninfektion.

**Diagnose.** Argininbernsteinsäurekrankheit, Erstmanifestation als Neugeborenes.

**Kommentar.** Im geschilderten Beispiel lag der Beginn der Erkrankung in der Neonatalzeit, also einer Phase ausgeprägter Katabolie. Zunächst wurde die wahrscheinlichste Ursache vermutet und behandelt. Zweck dieses Artikels ist es jedoch, auf die seltene Differenzialdiagnose einer metabolischen Störung hinzuweisen, damit diese frühzeitig evaluiert wird. Im Beispiel führte die frühzeitig veranlasste qualitative Analyse der Aminosäuren im Urin als Screeningtest für Stoffwechselkrankheiten zur Diagnose. Angesichts der veränderten Bewusstseinslage des Neugeborenen wäre zudem die sofortige Bestimmung des Ammoniaks im Plasma sinnvoll gewesen.

### Fall 2

Die 25-jährige Frau (A.) hatte vor 2 Tagen ihr erstes Kind entbunden. Schwangerschaft und postpartale Phase waren problemlos verlaufen. Nun klagte sie über ausgeprägte Kopfschmerzen, Müdigkeit und allgemeine Schwäche. Des Weiteren bestanden eine depressive Verstimmung und Desinteresse an der Versorgung ihres Kindes.

## Zusammenfassung · Abstract

Monatsschr Kinderheilkd 2011 · 159:834–841  
DOI 10.1007/s00112-011-2444-0  
© Springer-Verlag 2011

J. Häberle

## Varianten von Harnstoffzyklusstörungen

### Zusammenfassung

Harnstoffzyklusstörungen gehören, wie die meisten Stoffwechselkrankheiten, mit einer Häufigkeit von weniger als 1:2000 Einwohner zu den *seltene[n] Krankheiten* („orphan diseases“). Oft besteht noch der Eindruck, diese seien nicht nur *seltene*, sondern würden zudem lediglich Neugeborene betreffen und seien deshalb v. a. Domäne der Neonatologie. Diese Einschätzung ist nicht nur falsch, sondern auch gefährlich, denn sie verzögert die rechtzeitige Einleitung von erforderlichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Aus diesem Grund widmet sich der vorliegende Beitrag exemplarisch den Varianten von Harnstoffzyklusstörungen, verweist aber auch darauf, dass die meisten Stoffwechselkrankheiten als ein Kontinuum von asymptomatischen biochemischen Phänotypen über milde Verlaufsformen bis zu den klassischen Präsentationen zu verstehen sind.

### Schlüsselwörter

Stoffwechselkrankheit ·  
Harnstoffzyklusstörung ·  
Hyperammonämie · Seltene Krankheiten ·  
Unklare Bewusstseinsstörung

## Variants of urea cycle disorders

### Abstract

Urea cycle disorders are like most metabolic diseases orphan diseases with a prevalence of less than 1 in 2,000 in the population. Often urea cycle disorders as well as metabolic diseases in general are neglected as they are regarded as rare and to mainly affect newborns. This assumption is incorrect and dangerous because it prolongs the time to implement appropriate diagnostic and therapeutic measures. To increase the awareness of the reader the present paper addresses variants of urea cycle disorders. This will serve as an example for metabolic diseases in general which can be regarded as a continuum from asymptomatic biochemical phenotypes through mild variants to severe classical forms.

### Keywords

Metabolic diseases · Urea cycle disorders ·  
Hyperammonemia · Rare diseases · Unclear  
fluctuations of consciousness



Hier steht eine Anzeige.





**Tab. 3** Symptome von Patienten mit Varianten der Harnstoffzyklusstörungen

Häufige Symptome	Seltene Symptome
<b>Akute Präsentation</b>	
– Veränderte Bewusstseinslage von Lethargie bis Koma	– Ataxie
– Krampfanfälle	– „Stroke-like“-Episoden
– Erbrechen und Appetitstörung	– Transiente Sehstörung
– Psychiatrische Symptome (Halluzinationen, Persönlichkeitsveränderungen)	– Lebersversagen
– Bei Neugeborenen: sepsisähnliches Bild, Temperaturinstabilität, Atemnotsyndrom, Hyperventilation	– Multiorganversagen
	– Postpartale Psychose
<b>Chronische Präsentation</b>	
– Verwirrtheit, Lethargie, Schwindel	– Asterixis (Erwachsene)
– Kopfschmerzen, Migräne, Zittern, Ataxie, Dysarthrie	– Hyperaktives oder selbstverletzendes Verhalten
– Lernschwierigkeiten, Entwicklungsverzögerung	– Chorea
– Selbstgewählte Eiweißvermeidung	– Zerebralparese
– Bauchschmerzen, Erbrechen	– Bleibende Sehstörung
– Gedeihstörung	– Progressive spastische Diplegie oder Quadriplegie (bei Arginase-mangel und HHH-Syndrom)
– Hepatomegalie, erhöhte Transaminasen	– Autismusähnliche Symptome
– Psychiatrische Symptome (Hyperaktivität, Stimmungsschwankungen, Persönlichkeitsveränderungen, Aggressivität)	– Dermatitis
– Fragiles Haar (typisch für ASL-Mangel)	– Spezifische neuropsychologische Symptome bei OTC-Patientinnen
– Episodischer Charakter der Beschwerden	

ASL Argininosukzinatylase, HHH Hyperornithinämie Hyperammonämie Homozitrullinurie, OTC Ornithintranscarbamylase

Im vorliegenden Fall bestand bereits lebenslang eine Zitruillinämie, ohne dass dies jedoch krankheitsrelevant gewesen wäre. Die vegetarische Ernährung der Patientin kann ein Hinweis auf eine Unverträglichkeit eiweißreicher Speisen sein und wird retrospektiv häufig eruiert. Daher sollte eine gezielte Ernährungsanamnese („isst/verträgt ihr Kind bzw. essen/vertragen Sie Fleisch, Ei, Milchprodukte?“) stets Bestandteil der Evaluation unklarer neurologischer Zustände sein.

Der Verzicht auf eine Dauertherapie ist gerechtfertigt, allerdings benötigt die Patientin einen Notfallausweis. Zudem ist eine Anbindung an ein Stoffwechselzentrum sinnvoll.

### Fall 3

Das bislang gesunde Mädchen (A.) besuchte im Alter von 15 Jahren eine Grillparty. Obwohl sie Grillfleisch oder Würste nie besonders gemocht hatte, aß sie ein Steak und mehrere Würste und trank dazu Bier. Bald bemerkte sie die Wirkungen des Alkohols, entwickelte Kopfschmerzen und Schwindel und ging wegen Übelkeit nach Hause. Auch in den folgenden Wochen klagte sie über Schwindel und Kopfschmerzen. Die Beschwerden führte sie auf ihre Menstruation zurück, denn seit

längerer Zeit bestanden während der Blutung ähnliche Beschwerden.

Ihr Hausarzt vermutete eine Belastungssituation und überwies das Mädchen zu einem Neurologen. Ein Wach-EEG (EEG: Elektroenzephalogramm) zeigte Allgemeinveränderungen. Nachdem ein Kontroll-EEG ebenfalls auffällig war, wurde bei Verdacht auf eine Epilepsie Valproat verordnet. Wenige Tage nach Beginn dieser Behandlung konnte die Patientin wegen Migräne nicht zur Schule gehen. Am Mittag war sie nur schwer erweckbar. Beim Eintreffen des Notarztes war die Patientin schläfrig, aber bezüglich Raum und Zeit orientiert. Mit der Verdachtsdiagnose Enzephalitis wurde das Mädchen in die Kinderklinik aufgenommen. Innerhalb von 2 h verschlechterte sich ihre Vigilanz deutlich, und sie wurde auf die Intensivstation verlegt. Das Schädel-CT (CT: Computertomogramm) sowie die Liquoruntersuchung waren unauffällig. Noch vor Ableitung des EEG musste die Patientin wegen Apnoen intubiert werden.

Die erweiterte Diagnostik ergab folgende Auffälligkeiten: Plasmaammoniakkonzentration 650 µmol/l (Norm 10–48 µmol/l), Asparaginaminotransferaseaktivität (AST) 350 U/l (Norm <45 U/l), Alaninaminotransferase 510 U/l (Norm

<48 U/l). Daraufhin wurde die Valproattherapie bei Verdacht auf ein valproatassoziertes akutes Lebersversagen gestoppt. Der Ammoniakwert betrug nach 2 h 760 µmol/l, gleichzeitig wurde die Bestimmung von Aminosäuren und Acylkarnitinen im Plasma sowie organischer Säuren im Urin veranlasst. Unter Beatmung und Glukoseinfusion blieben der klinische Zustand und die pathologischen Laborparameter stabil. Am folgenden Tag lag das Ergebnis der Aminosäuren im Plasma vor: Glutamin war erhöht (1350 µmol/l, Norm 400–750 µmol/l), Zitruillin mit 8 µmol/l (Norm 20–40 µmol/l) und Arginin mit 25 µmol/l (Norm 50–110 µmol/l) waren erniedrigt. Jetzt wurde erstmals ein OTC-Mangel vermutet. Sofort wurde eine Infusion mit hochdosierter Glukose und Natriumbenzoat eingeleitet. Unter Hämodialyse (Dauer 5 h) sank der Ammoniakwert auf 80 µmol/l, und die Vigilanz besserte sich. Innerhalb von wenigen Tagen normalisierte sich der klinische Zustand.

Der Verdacht auf einen OTC-Mangel wurde durch den Nachweis von massiv vermehrt Orotsäure im Urin sowie durch Mutationsanalyse bestätigt. Das Mädchen wurde mit einer eiweißreduzierten Diät im Sinne einer rein vegetarischen Ernährung und einer Arginin- und Natriumbenzoatmedikation entlassen. In der Folgezeit verschwanden die *menstruationsassoziierten* Beschwerden ebenso wie die Kopfschmerzen und Schwindelzustände. Weitere Stoffwechselentgleisungen traten seither nicht auf.

**Diagnose.** Heterozygoter OTC-Mangel, Erstmanifestation mit 15 Jahren.

**Kommentar.** Dieser Fall ist in mehrerer Hinsicht typisch. So können sämtliche Harnstoffzyklusstörungen in jedem Lebensalter erstmals auftreten [4, 15, 19, 25, 28], hier der OTC-Mangel erstmals im Alter von 15 Jahren. Die Anamnese wies unspezifische neurologische Symptome auf, die wahrscheinlich durch Hyperammonämien bedingt waren [21]. Auch das Essverhalten (Meidung eiweißreicher Speisen) war in diesem Sinn zu interpretieren.

Leider werden oft zunächst andere Erklärungen vermutet und behandelt [15, 21, 23], im vorliegenden Beispiel durch die Therapie mit Valproat [11]. Valproinsäu-



re wurde bereits häufig als Auslöser einer Entgleisung bei zuvor nicht bekannter Stoffwechselstörung beschrieben.

## Ursachen der Varianten von Harnstoffzyklusstörungen

Die Ursachen für die klinische und biochemische Heterogenität von Patienten mit UCD sind nicht abschließend geklärt, neben anderen kommen folgende Faktoren in Frage:

**Relevante Restaktivität.** Bei Varianten der UCD ist die Funktion des betroffenen Enzyms oder Transporters nicht vollständig defekt, so dass bei In-vitro-Messungen in Gewebeproben oder in Expressions-experimenten Aktivitäten von >2% gefunden werden. Damit kann von einer relevanten Restfunktion ausgegangen werden, wobei dies arbiträr definiert ist [3, 25, 27].

**Variable X-Inaktivierung.** Dieser Faktor spielt nur für Frauen mit OTC-Defekt eine Rolle, weil dieser als einziger Harnstoffzyklusdefekt auf dem X-Chromosom kodiert ist [17]. Der Grad der X-Inaktivierung variiert interindividuell, wobei die Unterschiede in Einzelfällen den theoretisch denkbaren Extremen entsprechen können, wie in **Abb. 2** schematisch illustriert.

## Fazit für die Praxis

- Varianten von Harnstoffzyklusstörungen können in jedem Lebensalter auftreten und rasch fatal verlaufen.
- Harnstoffzyklusstörungen verlaufen als Kontinuum, die nicht klassischen Verläufe sind möglicherweise deren häufigste Manifestation.
- Bei jeder unklaren Bewusstseinsstörung sollte an die Möglichkeit einer metabolischen Ursache gedacht und eine Hyperammonämie ausgeschlossen werden.
- Die Dauer eines hyperammonämischen Komas ist ein entscheidender Prognosefaktor.
- Der Bedarf an Therapie und Kontrollen muss individuell angepasst werden, alle Patienten benötigen jedoch einen Notfallausweis.

## Korrespondenzadresse

### Prof. Dr. J. Häberle



Abteilung Stoffwechsel,  
Kinderspital Zürich  
Steinwiesstraße 75, 8032 Zürich  
Schweiz  
Johannes.Haeblerle@kispi.  
uzh.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Bachmann C (2003) Outcome and survival of 88 patients with urea cycle disorders: a retrospective evaluation. *Eur J Pediatr* 162:410–416
2. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M (2001) Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 138:S46–S54
3. Berning C, Bieger I, Pauli S et al (2008) Investigation of citrullinemia type I variants by in vitro expression studies. *Hum Mutat* 29:1222–1227
4. Bogdanovic MD, Kidd D, Briddon A et al (2000) Late onset heterozygous ornithine transcarbamylase deficiency mimicking complex partial status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:813–815
5. Brusilow S, Horwich A (2001) Urea cycle enzymes. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (Hrsg) *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, S 1909–1963
6. Brusilow SW, Maestri NE (1996) Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 43:127–170
7. Feillet F, Leonard JV (1998) Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis [Suppl 1]* 21:101–111
8. Häberle J (2010) Diagnosis and treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr Sci* 3:e65
9. Häberle J (2011) Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr* 170:21–34
10. Häberle J, Vilaseca MA, Meli C et al (2010) First manifestation of citrullinemia type I as differential diagnosis to postpartum psychosis in the puerperal period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 149:228–229
11. Honeycutt D, Callahan K, Rutledge L, Evans B (1992) Heterozygote ornithine transcarbamylase deficiency presenting as symptomatic hyperammonemia during initiation of valproate therapy. *Neurology* 42:666–668
12. Klaus V, Vermeulen T, Minassian B et al (2009) Highly variable clinical phenotype of carbamylphosphate synthetase 1 deficiency in one family: an effect of allelic variation in gene expression? *Clin Genet* 76:263–269
13. Kobayashi K, Sinasac DS, Iijima M et al (1999) The gene mutated in adult-onset type II citrullinaemia encodes a putative mitochondrial carrier protein. *Nat Genet* 22:159–163
14. Krebs H, Henseleit K (1932) Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. *Hoppe-Seyler Z Physiol Chem* 210:325–332
15. Legras A, Labarthe F, Maillot F et al (2002) Late diagnosis of ornithine transcarbamylase defect in three related female patients: polymorphic presentations. *Crit Care Med* 30:241–244
16. Leonard JV, Morris AA (2002) Urea cycle disorders. *Semin Neonatol* 7:27–35
17. Maestri NE, Lord C, Glynn M et al (1998) The phenotype of ostensibly healthy women who are carriers for ornithine transcarbamylase deficiency. *Medicine (Baltimore)* 77:389–397
18. Msall M, Batshaw ML, Suss R et al (1984) Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. Outcome of urea-cycle enzymopathies. *N Engl J Med* 310:1500–1505
19. Nassogne MC, Heron B, Touati G et al (2005) Urea cycle defects: management and outcome. *J Inher Metab Dis* 28:407–414
20. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D et al (2001) Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol* 16:862–867
21. Pridmore CL, Clarke JT, Blaser S (1995) Ornithine transcarbamylase deficiency in females: an often overlooked cause of treatable encephalopathy. *J Child Neurol* 10:369–374
22. Russell A, Levin B, Oberholzer VG, Sinclair L (1962) Hyperammonaemia. A new instance of an inborn enzymatic defect of the biosynthesis of urea. *Lancet* 2:699–700
23. Sedel F, Baumann N, Turpin JC et al (2007) Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inher Metab Dis* 30:631–641
24. Serrano M, Perez-Duenas B, Gomez-Lopez L et al (2009) Neuropsychiatric manifestations in late-onset urea cycle disorder patients. *J Child Neurol* 25:352–358
25. Smith W, Kishnani PS, Lee B et al (2005) Urea cycle disorders: clinical presentation outside the newborn period. *Crit Care Clin* 21:9–17
26. Summar M (2001) Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 138:30–39
27. Summar ML, Barr F, Dawling S et al (2005) Unmasked adult-onset urea cycle disorders in the critical care setting. *Crit Care Clin* 21:1–8
28. Summar ML, Dobbelaere D, Brusilow S, Lee B (2008) Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonemic episodes. *Acta Paediatr* 97:1420–1425